

# Andrógenos en el tratamiento de mantenimiento a largo plazo del Angioedema Hereditario. ¿Es el momento de pensar en otras opciones?

Jesús Frías Iniesta

Servicio de Farmacología  
Clínica. Hospital  
Universitario La Paz.  
Departamento de  
Farmacología y Terapéutica.  
Universidad Autónoma de  
Madrid.

**El AEH es un  
trastorno  
genético raro**

*El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad transmitida con un patrón autosómico dominante, caracterizada por la presencia de angioedema recurrente y ocasionada por un defecto de la enzima conocida como inhibidor de C1. El principal mediador involucrado en el desarrollo del angioedema es la bradicinina.*

**La enfermedad  
es debilitante  
y los pacientes  
con ataques  
frecuentes ven  
gravemente  
afectada su  
calidad de vida**

Es poco frecuente y su característica fundamental es la aparición de episodios recurrentes de hinchazón localizada subcutánea o submucosa, que cursa con ataques de dolor abdominal y, raramente, ataques potencialmente mortales de edema laríngeo (1,2). Los ataques afectan principalmente a la piel y tejido subcutáneo de las extremidades y la cara, a las vías aéreas superiores, al aparato digestivo y a los órganos genitales. Aunque muchas veces los ataques afectan a una sola localización cada vez, la mitad de los pacientes experimenta las tres manifestaciones de la enfermedad en el curso de la vida (3).

Los ataques suelen ser autolimitados y seguir un curso en el que el edema va a más durante 24 a 36 horas para seguidamente disminuir lentamente durante las siguientes 48 a 72 horas (4). La gravedad y la frecuencia son también variables, entre un episodio a la semana y dos o tres al año. Un porcentaje pequeño de pacientes permanece asintomático,

si bien no hay ningún marcador para saber cuál va a ser la evolución de cada uno de los pacientes (5). En la mayoría de los pacientes la enfermedad se presenta en la infancia o adolescencia y suele empeorar en la pubertad.

Los pacientes con AEH tienen una mutación en el gen que codifica el inhibidor de la estearasa C1 (C1-INH) responsable de la inhibición del sistema kinina-callicreína. Esta alteración conlleva una incapacidad para metabolizar la bradicinina que da como resultado una activación incontrolada de la vía de las cininas con efectos vasodilatadores, aumento en la permeabilidad vascular y edemas que se manifiestan mediante ataques de hinchazón típicos (5, 6, 7, 8).

El C1 Inhibidor es una glucoproteína de cadena única, perteneciente al grupo de las serpinas, se produce principalmente en los hepatocitos, monocitos, fibroblastos, células endoteliales y en los microgliocitos. Es la principal proteí-

na de control que regula las vías clásica y de la lectina en la activación del complemento.

El inhibidor de C1 bloquea la ruta clásica del sistema del complemento (C1) al inactivar dos de las subunidades enzimáticas activas C1r y C1s, así como a las proteasas serinas asociadas a la lectina de unión a la manosa en la ruta de la lectina. El sustrato principal de la enzima C1 activada es la C4; la C1 sin inhibir da lugar a una disminución de los niveles de C4. La C1 es el inhibidor más importante de la activación de la coagulación por contacto y regula el sistema de contacto y la vía de coagulación intrínseca al inactivar la calicreína plasmática y el factor XIIa. Dado que estas vías forman parte de las cascadas de amplificación enzimática, sin el inhibidor de C1, la activación espontánea o inducida por un desencadenante de estas vías puede dar lugar a la activación incontrolada y al edema (9).

El AEH es un trastorno genético raro, que se estima en una prevalencia entre 1:10,000 y 1:50,000 habitantes (10, 11). Los pacientes con AEH con déficit de C1 Inhibidor tienen una mutación en el gen que codifica el inhibidor de la estearasa C1 (C1-INH), localizado en el cromosoma 11, del que se han descrito más de 200 mutaciones (12). La enfermedad se hereda con un patrón autosómico dominante.

Se han descrito tres tipos de la enfermedad; el primero atribuido a una disminución en la cantidad de la enzima (AEH-C1-INH tipo I), el segundo por un defecto en la función de la misma (AEH-C1-INH tipo II) y el tercero, descrito en el año 2000, en el que el defecto se localiza a nivel del gen del Factor XII de la coagulación y en donde el C1 Inhibidor es normal (AEH-nC1-INH) (12, 13, 14, 15, 16). En el AEH de tipo I, que es el más frecuente, un 80-85% de los pacientes, se produce un deterioro de la síntesis y un elevado recambio de una molécula de C1-INH normal, lo que provoca una reducción de la disponibilidad de niveles de

C1-INH funcionalmente activa hasta un 5 % a 30% de la actividad normal (13). En el AEH de tipo II, un 15-20% de los pacientes, se sintetizan niveles normales de una molécula de C1-INH funcionalmente deteriorada, estando la forma normal de C1-INH en circulación considerablemente reducida. El AEH de tipo III es raro y no está asociado con deficiencias de C1-INH (15, 16).

En uno de cada cuatro pacientes la mutación es espontánea sin que haya historia familiar de enfermedad (5). La afectación es similar entre hombres y mujeres y no se conocen diferencias en la prevalencia entre grupos étnicos.

La enfermedad es debilitante y los pacientes con ataques frecuentes ven gravemente afectada su calidad de vida, su productividad y el desempeño escolar, laboral, social y económico. Los pacientes poco respondedores con ataques frecuentes pueden perder hasta 150 días de trabajo al año (17, 18, 19, 20).

El pronóstico es variable, y una vez que los ataques han empezado suelen continuar durante toda la vida de los pacientes, aunque el tratamiento farmacológico puede reducir la frecuencia de manera relevante (21). Antes de la introducción de las terapias actuales, hasta un tercio de los pacientes podía fallecer por edema laríngeo y aspiración (21).

### Bases para el tratamiento.

El tratamiento de AEH puede basarse en diversas estrategias. La primera sería la reposición de la proteína plasmática funcional ausente mediante la administración intravenosa de derivados plasmáticos de C1 inhibidor, la administración de C1 Inhibidor humano recombinante, o de plasma congelado fresco. En este mismo sentido se pueden utilizar andrógenos atenuados que aumentarían la síntesis hepática del C1 Inhibidor. Una tercera opción sería la utilización de agentes antifibrinolíticos que ayudarían en el ahorro del C1 inhibidor existente (5, 22, 23). Por último también podemos utilizar agentes capaces de modificar la respuesta exa-

**El AEH-tipo I y tipo II no responden a la medicación convencional con adrenalina, antihistamínicos y/o corticoides, y para el tratamiento del AEH tipo III no existe ningún tratamiento comercializado**

gerada a la bradicinina, como pueden ser los antagonistas del receptor de bradicinina (acetato de icatibant) (24), o los inhibidores de la calicreína (ecalantida) (25).

En general, el tratamiento se puede plantear en tres situaciones diferentes (8, 26, 27):

1-Tratamiento del episodio agudo: en donde se han demostrado eficaces en ensayos clínicos los derivados plasmáticos de C1 Inhibidor, y el acetato de icatibant, aprobados en España, el C1 inhibidor recombinante, y la ecalantida, no aprobados en España.

2. Profilaxis a corto plazo: se refiere a la práctica de tratar a los pacientes para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad asociada durante un período de tiempo en el que puede haber un mayor riesgo de tener un ataque de angioedema, como sucede ante procedimientos médicos o quirúrgicos como pueden ser extracciones dentales, endoscopias o intubación endotraqueal. La capacidad para prever estos episodios es incierta., y puede que incluso procedimientos menores pueden precipitar angioedema. Los ataques pueden ocurrir en cualquier lugar desde horas hasta varios días después de un procedimiento. Se puede administrar concentrado plasmático del inhibidor de la C1 esterasa (pdhC1-INH) en las horas previas al procedimiento o andrógenos atenuados, comenzando en los 2-3 días previos y alternativamente antifibrinolíticos como el ácido tranexámico.

3. Profilaxis a largo plazo o tratamiento de mantenimiento: se refiere a la utilización de un tratamiento regular para prevenir los ataques de AEH cuando el tratamiento a demanda no provee suficiente control de la enfermedad. El tratamiento profiláctico puede ser considerado para pacientes con episodios recurrentes de angioedema y su finalidad es disminuir el número, la duración o gravedad de los ataques. Se utilizan andrógenos atenuados (danazol, estanozolol), antifibrinolíti-

cos (ácido-aminocaproico, ácido tranexámico) o concentrado plasmático del inhibidor de la C1 esterasa (pdhC1INH).

El AEH-tipo I y tipo II no responden a la medicación convencional con adrenalina, antihistamínicos y/o corticoides, y para el tratamiento del AEH tipo III no existe ningún tratamiento comercializado, aunque se han utilizado fuera de indicación los distintos tratamientos disponibles para el AEH-C1-INH (28).

En los últimos 10-15 años ha habido un gran avance en la realización de estudios controlados con nuevos fármacos, fundamentalmente en adultos, de tal forma que el manejo terapéutico está cambiando. Uno de los cambios posibles es la aplicación de algunos de los fármacos disponibles para el tratamiento agudo en estrategias profilácticas que podríamos llamar “a demanda” en el ánimo de disminuir la frecuencia y gravedad de los ataques cuando el paciente esté ante una situación de estrés que pueda desencadenar un ataque, o incluso en aquellas situaciones en las que la frecuencia o gravedad de los ataques así lo demanden.

### Tratamiento profiláctico a largo plazo.

El tratamiento profiláctico a largo plazo se administra en la idea de disminuir la frecuencia y la gravedad de los ataques de AEH, y por tanto se plantea en aquellos pacientes que tienen ataque más graves o más frecuentes. Los episodios que afectan a la piel pueden ser desfigurantes y comprometer no solo la salud sino también el normal desarrollo de las habilidades sociales, los ataques abdominales se asocian con frecuencia con dolores cólicos que pueden ser intensos y que se pueden asociar con hipotensión y pérdida de conciencia, y los episodios con afectación laríngea siguen siendo peligrosos y pueden comprometer la vida. Según muchos autores estos episodios son graves y es necesario disminuir el riesgo de un ataque de estas características (5,10, 29, 30).

**La decisión de iniciar el tratamiento profiláctico a largo plazo debe ser individualizada y siempre apoyada en múltiples parámetros**

**Tabla 1.** tratamientos disponibles para el angioedema hereditario

Farmaco / Medicamento	Mecanismo acción /Indicación	Aprobado en España Forma de administración
PdhC1-INH concentrado (Berinert®)	Reposición de la proteína funcional ausente. Tratamiento agudo, Profilaxis a corto plazo. Se ha probado en estrategias a demanda para el tratamiento domiciliario de ataques agudos	Autorizado uso hospitalario. Angioedema hereditario de tipo I y II (AEH). Adultos y población pediátrica Tratamiento y prevención preoperatoria de episodios agudos
Concentrado de C1-INH humano nanofiltrado (Cinryze®)	Reposición de la proteína funcional ausente. Tratamiento agudo, profilaxis a corto plazo y profilaxis a largo plazo Se ha probado en estrategias a demanda para el tratamiento domiciliario de ataques agudos y en profilaxis a largo plazo	Tratamiento y prevención preoperatoria de las crisis de angioedema recurrentes y graves en adultos y adolescentes con (AEH) que presentan intolerancia a los tratamientos preventivos orales, o que no están adecuadamente protegidos por dichos tratamientos, o pacientes que no son adecuadamente controlados con el tratamiento agudo repetido.
C1-INH Recombinante humano (Ruconest®)	Reposición de la proteína funcional ausente. Tratamiento agudo	Autorizado uso hospitalario. Adultos. Tratamiento agudo AEH por déficit de C1-INH
Plasma congelado fresco	Reposición de la proteína funcional ausente. Tratamiento agudo	
Icatibant (Firazyr®)	Antagonista de los receptores B2 de bradicinina Tratamiento agudo. Se ha probado en estrategias a demanda para el tratamiento domiciliario de ataques agudos	Tratamiento sintomático de crisis agudas de AEH en adultos (con deficiencia del C1-INH)
Ecalantida (Kalbitor®)	Inhibidor de la calicreína Tratamiento agudo	Disponible en EEUU, no autorizado en Europa
Antifibrinolíticos Acido Tranexámico Acido alfa aminocaproico	Profilaxis a largo plazo	oral
Andrógenos atenuados Danazol Estanazolol	Profilaxis a largo plazo	oral

Es difícil determinar cuándo y en qué pacientes hay que iniciar profilaxis a largo plazo y las recomendaciones pueden variar ampliamente de un medio a otro, ya que pueden considerar un gran número de variables. Las más recientes recomendaciones de expertos internacionales sugieren que la decisión de iniciar el tratamiento profiláctico a largo plazo debe ser individualizada y siempre apoyada en múltiples parámetros, tales como la frecuencia de ataques, las pre-

ferencias del paciente, la facilidad para acceder a cuidados de urgencia, las comorbilidades, etc. (27,30). En todo caso, teniendo en cuenta que el objetivo de la profilaxis es permitir desarrollar a cada paciente su vida con las mínimas alteraciones y limitaciones posibles, serían candidatos a profilaxis los pacientes con más de una ataque al mes, con rápida progresión, con antecedentes de afectación faríngea, con más de tres visitas al año a urgencias hospitalarias, con más



de 10 días de inasistencia al trabajo o al colegio o con dificultades para recibir un buen cuidado médico, según diversas recomendaciones (5, 10, 29, 30).

Otros consensos añaden como motivos para recibir profilaxis, más de un episodio de dolor abdominal grave al año, edema periférico o genital frecuente, necesidad de inyección de C1-INH más de una vez al año (5), más de 5 días de pérdida de trabajo al mes (29), ansiedad importante o dependencia de la medicación (30), o más de un episodio grave al mes y falta de la adecuada o inaccesibilidad de la terapia para el ataque agudo (10). Aunque, como ya se ha dicho, las últimas guías y consensos internacionales abogan por la individualización del tratamiento.

En todo caso antes de iniciar un tratamiento profiláctico a largo plazo parece necesario tomar una serie de medidas generales que incluyen información y educación acerca de la enfermedad, identificación de los posibles factores desencadenantes, planificación de la actitud ante posibles ataques agudos (2, 10, 26, 27), y cuando sea posible en aquellos medios donde esté disponible, acceso a las medicaciones para estrategias a demanda capaces de reducir el tiempo en que los pacientes están sintomáticos y por tanto disminuir la carga de la enfermedad (28). Una vez que se han tenido en cuenta todos estos aspectos, los pacientes que sigan sin experimentar un alivio suficiente deben considerarse para tratamiento profiláctico a largo plazo.

Las recomendaciones señalan varias estrategias y medicamentos disponibles para el tratamiento profiláctico a largo plazo, aunque la práctica clínica puede diferir en diferentes países o áreas del mundo, en todo caso las tres opciones más frecuentes en España son (10,11):

- Concentrados plasmáticos de C1-INH infundido en vena de forma regular. La mayoría de los pacientes los tolera muy bien, aunque las infusiones repetidas pueden ser incómodas, pueden requerir de canalizaciones venosas con el riesgo

de infección que ello conlleva, además de ser sustancialmente más caras que las estrategias basadas en antifibrinolíticos o andrógenos.

-Los antifibrinolíticos como el ácido tranexámico o el ácido alfa aminocaproico, Son menos eficaces que los concentrados plasmáticos de C1-INH y que los andrógenos, y hay pacientes que los toleran mal. su papel en la actual profilaxis a largo plazo se justificaría en algunos grupos de pacientes debido a la falta de eficacia y a los potenciales efectos secundarios de los andrógenos. Aunque no se han estudiado específicamente en pacientes pediátricos, se consideran adecuados en niños y mujeres en riesgo de embarazo dada la preocupación por los efectos adversos de los andrógenos atenuados en estos grupos de población. (2)

Andrógenos atenuados: la terapia con andrógenos a largo plazo suele ser efectiva pero se acompaña frecuentemente de efectos adversos importantes. (31). Entre los tratamientos farmacológicos los andrógenos atenuados son los fármacos que presentan un peor perfil de seguridad. Sin embargo su coste es claramente menor que los tratamientos más modernos y puede ser usado con menores problemas en varones después de la pubertad. Los andrógenos atenuados han sido durante muchos años el tratamiento inicial para la profilaxis a largo plazo de los ataques de AEH en España, si bien las últimas recomendaciones de expertos internacionales consideran que no es necesario ensayar otras terapias antes de usar profilaxis con concentrado plasmático de C1 Inhibidor (32).

### **Andrógenos atenuados en el tratamiento profiláctico a largo plazo del AEH. Eficacia y seguridad**

La utilización de andrógenos en el tratamiento del AEH se remonta a los años 60 en los que en los que WB Spaulding demostró la eficacia de la metiltestosterona en el tratamiento del angioedema en casos de una misma familia (33). El danazol

**Los andrógenos atenuados han sido durante muchos años el tratamiento inicial para la profilaxis a largo plazo de los ataques de AEH en España**

**La terapia con andrógenos a largo plazo suele ser efectiva pero se acompaña frecuentemente de efectos adversos importantes**

se utilizó por primera vez en 1976 (34) y actualmente es, junto con el estanozolol, los andrógenos más utilizados en esta indicación (35, 36, 37, 38).

Los andrógenos alquilados en la posición 17 alfa, como danazol, estanozolol y oxandrolona reciben el nombre de andrógenos atenuados porque tienen menos efectos androgénicos que la testosterona, y aunque han demostrado su eficacia clínica, tienen en los efectos adversos el principal factor limitante en su uso diario (31, 39, 40).

Su mecanismo acción está lejos de ser específico, de ahí sus efectos adversos, y su mecanismo en el angioedema no está claro, aunque se presume relacionado con el aumento de la expresión de mRNA C1-INH que favorece la transcripción y traslación génicas aumentando la síntesis de proteínas a nivel hepático y en particular de C1-INH (41), aunque también puede tener un papel un cierto efecto potenciador de la aminopeptidasa P envuelta en la inactivación de las cininas (42). Este mecanismo de acción es el responsable de que tardan en actuar varios días, y por tanto de que no sean útiles en el tratamiento de los episodios agudos, aunque, como se ha dicho, son hoy día uno de los grupos de fármacos más utilizados en el tratamiento profiláctico a largo plazo ya que reducen la frecuencia y gravedad de los ataques más efectivamente que los antifibrinolíticos (5, 10, 43).

También se ha objetivado una eficacia algo mayor y una menor frecuencia de efectos secundarios de estanozolol frente a danazol (36).

Sin embargo, aunque su utilización clínica es antigua su uso está avalado por relativamente pocas evidencias clínicas de primera calidad (17). La mayor parte de las evidencias que apoyan el uso de andrógenos en la profilaxis a largo plazo en el AEH son series de casos retrospectivas y unos pocos estudios abiertos prospectivos. En estos estudios, realizados con diferentes dosis y pautas de tratamiento, se demuestra que danazol

(34, 35, 36, 44 45) y estanozolol (35 46) reducen la gravedad y la frecuencia de los ataques de AEH mejorando los síntomas de la enfermedad, llegando en algunos estudios a alcanzar dosis capaces de prevenir completamente los ataques en todos los pacientes (45, 47). Las series de casos retrospectivas publicadas señalan resultados parecidos a los de los estudios prospectivos abiertos (17).

Solo aparecen en la literatura dos ensayos clínicos comparativos con placebo, y su tamaño es ciertamente pequeño. En uno de ellos se estudia el tratamiento profiláctico en 9 pacientes con al menos 1 ataque agudo mensual. Los pacientes eran tratados con danazol 200 mg administrado 3 veces al día o con placebo durante un mes de forma alternante. Se evaluaron 93 periodos de tratamiento, 46 con danazol y 47 con placebo, reduciéndose el riesgo de sufrir un ataque al mes de 93,6% en el grupo placebo a 2,25% en el grupo tratado con danazol, reduciéndose la tasa de ataques al mes de 1 mensual a 1 cada 10 meses (44). El segundo estudio, con un diseño muy similar evaluaba la administración de metiltestosterona administrada por vía sublingual en solo cuatro pacientes, en los que se evaluaba eficacia tras periodos de tratamiento de tres meses. Los resultados del estudio fueron similares al anterior apareciendo 4 ataques en los 46 meses evaluados bajo tratamiento con metiltestosterona por 19 ataques en los 11,8 meses en placebo (34).

Aunque estos estudios son muy pequeños, sostienen, junto con otros datos de la literatura, el uso de los andrógenos atenuados en el tratamiento profiláctico a largo plazo del AEH. (34, 36, 37, 38, 45, 48, 49)

Se estima que un 94% de los pacientes tratados responden al tratamiento con danazol disminuyendo la frecuencia y la gravedad de los ataques, aunque no se puede decir que la mayoría de los pacientes alcancen a estar libres de síntomas. En una serie de 118 pacientes un 24% de los pacientes permaneció li-

**Se estima que un 94% de los pacientes tratados con danazol disminuyendo la frecuencia y la gravedad de los ataques, aunque no se puede decir que la mayoría de los pacientes alcancen a estar libres de síntomas**

bre de ataques durante un año, aunque un 14% tuvo 11 o más ataques al año observándose también datos que sugieren que el tratamiento prolongado puede perder eficacia en algunos pacientes a lo largo del tiempo tras 4 o 6 años de tratamiento (38).

Los andrógenos llamados atenuados representan un grupo de agentes, danazol, estanozolol, oxandrolona, oxymetolona y metiltestosterona que tienen modificaciones estructurales, son 17 alfa alquilados, para favorecer cambios que mejoran la cinética y la dinámica de los andrógenos naturales. Se absorben por vía oral y tiene un primer paso hepático limitado, a la vez que mantienen las capacidades anabólicas de los andrógenos naturales, limitando sus efectos androgénicos. Sin embargo, están muy lejos de estar libres de efectos adversos, y de hecho, como ya se ha dicho, la frecuencia y diversidad de estos efectos colaterales son la principal limitación para su uso en la profilaxis a largo plazo de AEH (17, 31, 39, 50)

En la práctica, se han descrito un buen número de efectos adversos, pero, de nuevo, existen pocos estudios reglados que nos permitan definir con claridad su frecuencia en las distintas poblaciones tratadas (17). Un análisis de los estudios retrospectivos publicados con datos de años de seguimiento nos dice que los efectos adversos más frecuentemente descritos son ganancia de peso, acné, alteraciones menstruales, signos de virilización, alteraciones de la libido, cefaleas, mialgias y contracturas musculares, alteraciones del comportamiento, alteraciones lipídicas e hipertensión. (34, 35, 36, 37, 38, 39, 51, 52).

Un estudio de casos y controles comparando 31 pacientes tratados con danazol o estanozolol durante una media de 125 meses (de 22 a 273 meses), frente a 33 pacientes que nunca habían sido tratados con andrógenos determinó que los efectos adversos más frecuentemente descritos eran en las alteraciones menstruales en mujeres premenopáusicas, que aparecían en un 50% de las mujeres

tratadas con danazol y en un 18% de las tratadas con estanozolol, la ganancia de peso (28% con danazol y 17% con estanozolol), hipertensión arterial (25%), y acné (11.1%) (39).

En otro estudio retrospectivo donde se siguieron 118 pacientes tratados con danazol periodos entre dos meses y 30 años los efectos adversos más frecuentes fueron la ganancia de peso, la virilización y alteraciones menstruales, cefalea, mialgias depresión y acné. Y lo que es más significativo, 93 de las 118 pacientes (79 %) experimentaron al menos un efecto adverso. En 30 pacientes los efectos adversos (virilización y alteraciones menstruales) fueron tan inaceptables que las pacientes abandonaron el tratamiento, la mitad de ellas en los dos primeros años de tratamiento. En esta serie tres pacientes con tratamientos de larga duración (10 años) desarrollaron adenomas hepatocelulares (38).

Los efectos androgénicos cuando afectan a las mujeres (signos de virilización, como cambios en la voz, hirsutismo, disminución del tamaño de las mamas, aumento muscular, además de las alteraciones menstruales y en la libido), o a los niños y a los adolescentes, constituyen un problema para el tratamiento a largo plazo. Y aunque se han descrito series con frecuencias muy bajas (53) también se han publicado series donde se ven afectadas 1 de cada 3 mujeres o incluso hasta un 79 de las tratadas (52, 55). En una serie húngara donde se han seguido 31 mujeres con AEH en tratamiento con danazol una media de 10,3 años (de 2 a 23) los acontecimientos adversos más comunes fueron hirsutismo (n = 14), aumento de peso (n = 13), y alteraciones menstruales (n = 8), cifras más bajas que las referidas en la literatura y que probablemente puedan ser debidas a que en este estudio se mantenía a las mujeres con dosis bajas de danazol (131.7 mg/día de media (min: 50, max: 200) (51).

Además de estos eventos adversos, relativamente frecuentes, también se han descrito otros, como tumores de prósta-

ta (55), complicaciones cardiovasculares (52, 56), elevación de la tensión arterial (38) o cistitis hemorrágica (57).

En general la frecuencia y gravedad de los efectos adversos se asocia con las dosis y duración del tratamiento con andrógenos (17, 31, 50).

Que los efectos adversos son un problema relevante en el tratamiento profiláctico a largo plazo del AEH con andrógenos atenuados deriva no solo de su gravedad y frecuencia sino que frecuentemente conducen al abandono del tratamiento, que por lo demás es efectivo. En la serie anteriormente citada de Bjork, seguida en algunos pacientes hasta 30 años, más de un 25% de los pacientes abandonaron el tratamiento con danazol por efectos adversos y un 10% más por temor a padecer efectos adversos, y generalmente antes de los dos años de tratamiento. La dosis media utilizada en los pacientes que abandonaron el tratamiento era significativamente superior a la de aquellos pacientes que aun con efectos adversos continuaron la terapia (38).

Lógicamente, estos frecuentes fenómenos adversos tienen efecto en términos de bienestar y calidad de vida. Una revisión reciente de los estándares de calidad de vida en 226 pacientes tratados en profilaxis a largo plazo con andrógenos ha demostrado un mayor nivel de pacientes con depresión y con situaciones de deterioro en el desempeño del trabajo (19, 20).

Aspecto importante en el manejo clínico de los andrógenos atenuados es el potencial riesgo de causar interacciones medicamentosas. El citocromo CYP3A4 es responsable del metabolismo hepático de un buen número de medicamentos que utilizamos en la práctica clínica y los andrógenos atenuados y otros esteroides son sustrato de esta enzima a la vez que se comportan como inhibidores poco potentes de su actividad enzimática. El resultado es que ocasionalmente la utilización conjunta de danazol y otros medicamentos puede originar inte-

racciones farmacomedicamentosas. En el caso de danazol y otros andrógenos atenuados la posibilidad de interacciones ha de tomarse en consideración, ya que el uso de estos andrógenos en el tratamiento profiláctico del AEH puede ser muy prolongado.

En la práctica se han descrito algunas interacciones de interés, así la utilización conjunta de danazol y simvastatina está formalmente contraindicada ya que danazol inhibe el metabolismo de simvastatina, que también se metaboliza por CYP3A4, produciéndose una elevación de las concentraciones plasmáticas de la estatina que pueden tener efectos adversos musculares serios (58). Por idéntico mecanismo el danazol inhibe el metabolismo de otros fármacos que se metabolizan por CYP3A4 como son los inmunosupresores ciclosporina y tacrolimus (59, 60) warfarina (61) y carbamacepina (62), en todos aumentan las concentraciones plasmáticas y el efecto de los medicamentos lo que obliga a un ajuste de dosis, cuando no implica un aumento en el riesgo de toxicidad. También está descrita otra interacción, en este caso farmacodinámica por la que el danazol disminuye el efecto hipoglucemiante de la insulina y de los antidiabéticos orales (63), y dado su efecto favorecedor de la elevación de la tensión arterial no se puede descartar algún tipo de interacción disminuyendo la actividad de los hipotensores.

### **Pero, ¿ha llegado el momento de cambiar el paradigma?**

La verdad es que el tratamiento y abordaje terapéutico de los pacientes con AEH varía enormemente entre países, dependiendo fundamentalmente de las tradiciones, los recursos sanitarios disponibles y el acceso a los sistemas de salud (65). Y ello en buena medida debido a que en los últimos diez años ha habido varios cambios muy importantes en el abordaje de la enfermedad, el primero, la aparición de nuevos fármacos muy eficaces en el tratamiento del ataque agudo, y en segundo lugar, pero muy re-

**Aspecto importante en el manejo clínico de los andrógenos atenuados es el potencial riesgo de causar interacciones medicamentosas**



**Los pacientes con AEH varía enormemente entre países, dependiendo fundamentalmente de las tradiciones, los recursos sanitarios disponibles y el acceso a los sistemas de salud**

**A medida que se ha ido disponiendo de las estrategias a demanda, en el domicilio o en centros médicos bien entrenados fuera de los hospitales y mas cercanos a los pacientes, el porcentaje de pacientes en tratamiento profiláctico a largo plazo ha ido disminuyendo**

lacionado, y como consecuencia de ello, la aparición de nuevas estrategias para el tratamiento.

Según y dónde, hoy se puede ofrecer a cada paciente un tratamiento ajustado a sus necesidades para optimizar la eficacia y seguridad de los fármacos disponibles y mejorar la calidad de vida de cada paciente (10, 26).

Los tratamientos para el ataque agudo son francamente muy efectivos, y se han hecho ampliamente disponibles, aunque con diferencias entre países. En España están disponibles para administración intravenosa el derivado plasmático concentrado de C1-INH (pdC1-INH) (Berinert®), el derivado plasmático nanofiltrado (Cinryze®), y el bloqueante de los receptores de bradicinina por vía subcutánea (Firazir®). El C1-INH (rhC1-INH) recombinante humano (Ruconest®) está autorizado, aunque no comercialmente disponible. En otros países además está también disponible el inhibidor de la calicreína Ecantilida (Kalbitor®).

Las nuevas estrategias para el tratamiento son básicamente dos, que a su vez también están muy ligadas, las estrategias a demanda y el tratamiento ambulatorio de los ataques agudos y la modificación en las pautas del tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

En los últimos años ha ido tomando forma la posibilidad de utilizar los tratamientos disponibles para el tratamiento del ataque agudo en estrategias de tratamiento ambulatorio o domiciliario entrenando a pacientes y familiares para abordar el tratamiento del ataque agudo con medicamentos puestos a su disposición y conservados en su propio domicilio, con la idea de abordar “a demanda” el tratamiento en la fase prodrómica del ataque agudo (64, 65) y disminuir así la frecuencia y gravedad de los ataques. Obviamente este abordaje tiene un planteamiento conceptual similar al del tratamiento a largo plazo con fármacos como los andrógenos atenuados, y conforma por tanto la posibilidad de sustituir / su-

plementar el tratamiento profiláctico a largo plazo con estas estrategias a demanda.

De hecho, a medida que se ha ido disponiendo de las estrategias a demanda, en el domicilio o en centros médicos bien entrenados fuera de los hospitales y mas cercanos a los pacientes, el porcentaje de pacientes en tratamiento profiláctico a largo plazo ha ido disminuyendo. Aunque existen pocos datos al respecto, dado que las estrategias a demanda son sustancialmente más caras y no están disponibles en todos los países, se cree que los pacientes en tratamiento con profilaxis a largo plazo con antifibrinolíticos y andrógenos puede ser solo un 20 a 30% en los países donde estas pautas están disponibles y se utilizan (66). En Dinamarca, donde en los últimos años se ha establecido un programa de acceso domiciliario en tratamiento a demanda para tratar los ataques agudos, más de la mitad de los pacientes han suspendido el tratamiento de mantenimiento con danazol o con ácido tranexámico (64).

Es en estos pacientes con acceso a una terapia “a demanda” con fármacos para el tratamiento agudo de los ataques en los que si la estrategia fracasa hay que iniciar un tratamiento profiláctico a largo plazo (10, 26, 67) manteniendo la medicación a demanda disponible para prevenir posibles ataques.

Aquí, de nuevo, se plantean diversas posibilidades, no solo el tratamiento con andrógenos atenuados o antifibrinolíticos, sino también con concentrado de C1-INH.

El pdC1-INH se puede utilizar como terapia de reposición continua en pacientes que tienen síntomas frecuentemente y que no se controlan con terapia a demanda, o en aquellos con fenómenos adversos graves a los andrógenos o antifibrinolíticos (68, 69). Hay algunos estudios, que han demostrado la eficacia del C1-INH derivado de plasma en la profilaxis del AEH sobre una base de uso regular (69, 70, 71, 72).

**El pdC1-INH se puede utilizar como terapia de reposición continua en pacientes que tienen síntomas frecuentemente y que no se controlan con terapia a demanda.**

**El Hereditary Angioedema International Working Group (HAWK) recomienda el acceso temprano a las terapias a demanda antes de que se desarrollen síntomas visibles o incapacitantes**

Un estudio cruzado en 24 pacientes tratados con infusiones de pdC1-INH (1000 unidades) cada tres o cuatro días durante doce semanas experimentó menos de la mitad de ataques, que además fueron más cortos y menos graves, que durante el periodo control con placebo. En este estudio los pacientes estaban además con su tratamiento profiláctico de base con andrógenos o antifibrinolíticos. (69). Cinryze administrado profilácticamente reducía en más de la mitad el número de crisis de AEH en comparación con el placebo (media 6,3 crisis con Cinryze frente a 12,8 crisis con el placebo), siendo las crisis menos graves y de menor duración, reduciéndose el número total de días con edema durante el tratamiento profiláctico con Cinryze un 66% (69).

En otro estudio, éste con seis pacientes, el pdC1-INH utilizado como tratamiento profiláctico aislado (25 unidades / Kg de peso iv) cada tres días durante 17, demostró una mejoría del 60% en términos de menor puntuación en escalas de gravedad y reducción de la actividad de la enfermedad que el placebo (68).

En un seguimiento de 146 pacientes durante hasta 2.6 años, que recibían 1000 unidades de pdC1-INH cada tres o cuatro días, el número de ataques de AEH se redujo un 93.7% en comparación con controles históricos. En los 146 sujetos que recibieron Cinryze como profilaxis durante una mediana de 8 meses (entre 8 días y 32 meses) se notificó una reducción en la mediana mensual de crisis durante el tratamiento profiláctico hasta 0,21 (rango: 0-4,56) en comparación con 3,0 antes de la inclusión (rango: 0,08-28,0). En los pacientes que recibieron tratamiento profiláctico con Cinryze durante al menos 1 año, la tasa mensual de crisis por sujeto fue de 0,34 crisis al mes (9,72).

En resumen, en la actualidad los pacientes pueden acceder a terapias realmente efectivas en muchos países, y además, en algunos, a estrategias a demanda domiciliarias para disminuir la frecuencia de ataques agudos, su gravedad y en esencia la carga de la enfermedad. Cuando se

da esta situación los pacientes pueden elegir entre estas estrategias a demanda con pdC1-INH, C1-INH nanofiltrado o icatibant o mantenerse en una terapia profiláctica de mantenimiento con andrógenos atenuados o con antifibrinolíticos. No está claro cuando optar por una decisión u otra, depende en buena medida de los pacientes, aunque la World Allergy Organization (WAO) señala que cuando los ataques resultan en debilitamiento o disfunciones importantes o afectan a la cara, al cuello o al abdomen, se debe considerar la terapia de profilaxis a demanda (27). De la misma manera el Hereditary Angioedema International Working Group (HAWK) recomienda el acceso temprano a las terapias a demanda antes de que se desarrollen síntomas visibles o incapacitantes (26).

En otras circunstancias se han hecho recomendaciones más concretas basadas en la gravedad de los ataques, en su frecuencia y en el coste, por ejemplo en Italia se ha establecido que son pacientes elegibles para profilaxis a largo plazo con dos infusiones semanales de pdC1-INH los pacientes que requieren cuatro o más tratamientos a demanda al mes. (73).

Para acabar, los nuevos medicamentos para el tratamiento de los ataques agudos han mejorado el abordaje de la enfermedad y mejorado la vida de estos pacientes de forma dramática, pero quizás también hayan causado un aumento del uso de medicamentos en estos pacientes, muchas veces de coste elevado. Igualmente se han abierto nuevas estrategias de tratamiento mediante terapias a demanda y uso domiciliario de medicamentos. Todo ello junto constituye indudablemente un paso al frente, y la supervivencia, la calidad de vida y la carga de la enfermedad en estos pacientes ha mejorado sustancialmente. Nos queda por saber en qué pacientes la aplicación de todas estas medidas es costo efectiva tanto en términos económicos como humanísticos y en quienes podrían mantenerse terapias de mantenimiento a largo plazo con fármacos tradicionales.

## REFERENCIAS

- Bernstein JA. HAE update: epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc.* 2013 34:36.
- Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, et al. US hereditary angioedema association medical advisory board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:458-467.
- Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71:206
- Zuraw BL. Hereditary Angioedema. *New Eng J Med* 2008;359:1027-1036.
- Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, y cols. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 379-94.
- Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy* 2007; 62: 842-56.
- Davis AE. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol* 2005; 114: 3-9.
- Caballero T1, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, y cols. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(5):333-47.
- ficha técnica del cinryze)
- Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, y cols. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 24.
- Roche O, Blanch A, Caballero T, et al. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:498.
- López-Lera A, Garrido S, Roche O, López-Trascasa M. SERPING1 mutations in 59 families with hereditary angioedema. *Mol Immunol* 2011; 49: 18-27.
- Rosen FS, Charche P, Pensky J, Donaldson V. Hereditary angioneurotic edema. Two genetic variants. *Science* 1965; 148: 957-8.
- Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am J Med* 1963; 31: 37-44.
- Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000;356(9225):213-7
- Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med (Lond).* 2006;67(12):654-7.
- Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 114:281-288.
- Wilson DA, Bork K, Shea EP, et al. Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. *Ann Allergy. Asthma Immunol.* 2010;104:314e320
- Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31: 407e414.
- Bouillet L, Launary D, Fain O, et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life in 193 French patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111:290e294.
- Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976; 84:580
- Bork K. Pasteurized C1 inhibitor concentrate in hereditary angioedema: pharmacology, safety, efficacy and future directions. *Expert Rev Clin Immunol.* 2008;4(1):13-20.
- Longhurst HJ. Emergency treatment of acute attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: what is the evidence? *Int J Clin Pract.* 2005;59(5):594-9.
- Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010a;363(6):532- 41.
- Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Campion M, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010b;363(6):523-31
- Cicardi M1, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, y cols HAWK (Hereditary Angioedema International Working Group). Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy.* 2012 Feb;67(2):147-57. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02751.x. Epub 2011 Nov 30.
- Craig T1, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, y cols. WAO Guideline for the Management of Hereditary

- Angioedema. World allergy Organ J. 2012 Dec;5(12):182-99. doi: 10.1097/ WOX.0b013e318279affa.
28. Zuraw BL1, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, y cols. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc.* 2012 Nov-Dec;33 Suppl 1:S145-56. doi: 10.2500/aap.2012.33.3627.
  29. Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, y cols. Hereditary angiodema: a current stateof-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: S30-S40.
  30. Craig T, Riedl M, Dykewicz MS, Gower RG, Baker J, Edelman FJ, Hy cols. When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102: 366-72.
  31. Maurer, M. Magerl M. Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivatives: a critical appraisal and potential alternatives. *JDDG*; 2011 • 9:99-107.
  32. Betschel et al. Canadian hereditary angioedema guideline *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2014, 10:50
  33. Spaulding WB. Methyltestosterone therapy for hereditary episodic edema (hereditary angioneurotic edema). *Ann Intern Med* 1960; 53: 739-45.)
  34. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med* 1976; 295: 1444-8.
  35. Agostoni A, Cicardi M, Martignoni GC, Bergamaschini L, Marasini B. Danazol and stanozolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65: 75-9.
  36. Hosea SW, Santaella ML, Brown EJ, Berger M, Katusha K, Frank MM. Long-term therapy of hereditary angioedema with danazol. *Ann Intern Med* 1980; 93: 809-12.
  37. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Hack E, Agostoni G, Agostoni A. Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: a survey of a 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 768-73.
  38. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 153-61.
  39. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:194-6
  40. Epstein TG, Bernstein JA. Current and emerging management options for hereditary angioedema in the US. *Drugs.* 2008;68:2561-73.
  41. Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M: Increased expression of C1-inhibitor mRNA in patients with hereditary angioedema treated with Danazol. *Immunol Lett* 2003, 86:271-276.
  42. Drouet C, Désormeaux A, Robillard J, Ponard D, Bouillet L, Martin L, y cols. Metallopeptidase activities in hereditary angioedema: effect of androgen prophylaxis on plasma aminopeptidase P. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:429-433).
  43. Frank MM, Sergeant JS, Kane MA, Alling DW. Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema. A double-blind study. *N Engl J Med* 1972; 286: 808-12.
  44. Birjmohun RS, Kees Hovingh G, Stroes ES, et al. Effects of short-term and long term danazol treatment on lipoproteins, coagulation, and progression of atherosclerosis: two clinical trials in healthy volunteers and patients with hereditary angioedema. *Clin Ther.* 2008;30:2314e2323.
  45. Füst G, Farkas H, Scuka D, Varga L, Bork K. Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:256e262.
  46. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Hereditary angioedema: a decade of management with stanozolol [published correction appears in *J Allergy Clin Immunol.* 1988;81:1208]. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;80:855e860.
  47. Rosen FS, Beyler A. Hereditary angioneurotic edema and its correction with androgen therapy. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1980;16:499e507.
  48. Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:18.
  49. Csuka D, Varga L, Fust G, Farkas H. Retrospective analysis of the modality chosen for long-term prophylaxis in paediatric patients with hereditary angioedema: when, what, and how? Presented at 29th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology; June 5-9, 2010; London, England.
  50. Gower RG, Busse PJ, Aygören-Pürstün E, Barakat AJ, Caballero T, Davis-Lorton M, y cols. Hereditary Angioedema Caused By C1-Esterase Inhibitor Deficiency: A Literature-Based Analysis and Clinical. Commentary on Prophylaxis Treatment Strategies. *WAO Journal* 2011; 4:S9 -S21.



51. Sloane DE, Lee CW, Sheffer AL. Hereditary angioedema: safety of long-term stanozolol therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:654–8.
52. Széplaki G, Varga L, Valentin S, Kleiber M, Karadi I, et al. Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:864 –9.
53. Zotter Z, Veszeli N, Csuka D, Varga L, Farkas H. Frequency of the virilising effects of attenuated androgens reported by women with hereditary Angioedema. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:205
54. Kreuz W, Aygören-Pürsün E, Martínez-Saguer I, Rusicke E, Klingebiel T. Adverse effects of danazol in the prophylactic treatment of hereditary or acquired C1-inhibitor deficiency [abstract 165]. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:S43. )
55. Guess HA. Benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001; 23: 152–8.
56. Szegedi R, Szeplaki G, Varga L, Prohaszka Z, Szeplaki Z, Karadi I, y cols. Long-term danazol prophylaxis does not lead to increased carotid intima-media thickness in hereditary angioedema patients. *Atherosclerosis* 2008; 198: 184-91.
57. Andriole GL, Brickman C, Lack EE, et al. Danazol-induced cystitis: an undescribed source of hematuria in patients with hereditary angioneurotic edema. *J Urol*. 1986;135:144e46.
58. Andreou ER, Ledger S. Potential drug interaction between simvastatin and danazol causing rhabdomyolysis.. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology* 2003, 10(4):172-174).
59. Campana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M. Clinically significant drug interactions with cyclosporin. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 141–79.
60. Mignat C. Clinically significant drug interactions with new immunosuppressive agents. *Drug Saf* 1997; 16: 267–78.
61. Meeks ML, Mahaffey KW, Katz MD. Danazol increases the anticoagulant effect of warfarin. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 641–2.
62. Zielinski JJ, Lichten EM, Haidukewych D. Clinically significant danazol carbamazepine interaction. *Ther Drug Monit* 1987; 9: 24–7.
63. Matalliotakis I, Panidis D, Vlassis G, Neonaki M, Koumantakis E. Decreased sensitivity to insulin during treatment with danazol in women with endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997; 24: 160–2.
64. Bygum A. Hereditary Angioedema – Consequences of a New Treatment Paradigm in Denmark. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 436–441
65. Aygören-Pürsün E, Martínez-Saguer I, Rusicke E, Klingebiel T, Kreuz W. On demand treatment and home therapy of hereditary angioedema in Germany – the Frankfurt experience. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 21
66. Cicardi M, Zuraw B. Hereditary angioedema: General care and long-term prophylaxis. En *Uptodate* 2015. <http://uptodate.m-hulp.csi-net.es/contents/hereditary-angioedema-general> . Ultimo acceso 07-10-2015.
67. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: S51–131
68. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996; 334:1630.
69. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 363:513.
70. Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:904.
71. Kreuz W, Rusicke E, Martínez-Saguer I, et al. Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema. *Transfusion* 2012; 52:100.
72. Zuraw BL, Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Am J Med* 2012; 125:938.e1
73. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet* 2012; 379:1447.

## DECLARACIÓN DE INTERESES

Jesús Frías Iniesta es Jefe de Servicio de Farmacología Clínica en el Hospital Universitario La Paz y Catedrático de Farmacología en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

Esta revisión se ha realizado por un solo autor responsable de todos los aspectos del manuscrito. Jesús Frías ha recibido honorarios no condicionados de Shire como consultor en el área de Angioedema hereditario.

El autor ha recibido honorarios por consultoría de Laboratorios Abbott, Astra-Zeneca, Gesfarma, Chemo, Daiichi, Inibsa, Merck, Mundipharma, Novartis, Pfizer, y por actividades docentes y como ponente de Alter, Boehringer, Cinfa, GSK, Lilly, Sandoz, Teva. Por tareas de investigación como investigador en ensayos clínicos de Abbott, Cinfa, Esteve, GSK, Janssen, Inibsa, Normon, Novo, Pfizer, Servier.